

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FOSCARNET KABI 24 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Foscarnet sodique hexahydraté24 mg

Pour 1 ml de solution pour perfusion.

Excipient à effet notable :

1 ml de solution pour perfusion contient 5,5 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de la virémie à cytomégalovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé.
- Traitement d'attaque et d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients atteints du SIDA.
- Traitement des infections aiguës mucocutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistantes ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés.

Il convient de prendre en considération les directives officielles sur l'utilisation appropriée des médicaments pour traiter les infections à cytomégalovirus ou à Herpès simplex virus.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Il est impératif d'adapter les posologies suivantes à l'état de la fonction rénale (voir tableau posologique).

Il est impératif d'associer au traitement une hydratation par perfusion (voir « Hydratation »).

Adultes :

Les posologies ci-après sont exprimées pour un patient à fonction rénale normale.

- Virémie à CMV chez les receveurs d'une greffe de CSH

En traitement d'attaque, le foscarnet sera administré à la dose de 120 mg/kg/j en 2 perfusions espacées de 12 heures pendant au moins 2 semaines. Chaque perfusion durera au moins une heure et devra être associée à une hydratation (voir « Hydratation »).

En traitement d'entretien, suite au traitement d'attaque de la virémie à CMV, le foscarnet sera administré en perfusion journalière pendant environ deux heures à la posologie de 90 à 120 mg/kg, 7 jours par semaine, associé à l'hydratation.

Ces posologies sont à moduler suivant l'état de la fonction rénale (voir Tableau posologique).

Les patients dont l'infection progresse au cours du traitement d'entretien peuvent être soumis à nouveau au traitement d'attaque.

- Rétinites à CMV chez les patients atteints du SIDA

En traitement d'attaque, le foscarnet sera administré à la dose de 180 mg/kg/j en 2 ou 3 perfusions espacées de 12 ou 8 heures d'une heure minimum chacune (60 à 90 min) associée impérativement à une hydratation (voir « Hydratation »).

Un traitement d'entretien est institué après cicatrisation ou après 2 à 3 semaines de traitement d'attaque.

Le foscarnet est administré en une perfusion journalière d'environ deux heures, à la posologie de 90 à 120 mg/kg, 7 jours par semaine associé à l'hydratation.

Ces posologies sont à moduler suivant l'état de la fonction rénale (voir Tableau posologique).

Si la rétinite progresse au cours du traitement d'entretien, le patient doit être soumis à nouveau au traitement d'attaque.

- Infections à HSV

Traitement d'attaque :

Le foscarnet sera administré pendant 2 ou 3 semaines ou jusqu'à cicatrisation des lésions.

La dose habituelle est de 80 mg/kg/j en deux perfusions sur une heure minimum chacune chez les patients à fonction rénale normale. En cas de réponse jugée insuffisante, cette dose pourra être portée à 120 mg/kg/j habituellement en trois perfusions.

La posologie doit être adaptée à l'état de la fonction rénale (voir tableau posologique).

Le traitement doit être associé à une hydratation.

Traitement d'entretien :

L'efficacité du traitement d'entretien des infections à virus Herpès n'a pas été établie.

Chez les patients âgés :

Identique aux adultes.

Population pédiatrique :

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'utilisation du foscarnet chez les enfants n'ont pas été établies. Veuillez-vous référer aux rubriques 4.4 et 5.3.

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale :

La dose doit être réduite chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale conformément au niveau de clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients avec insuffisance hépatique.

Patients sous hémodialyse :

Il n'est pas recommandé d'administrer le foscarnet à des patients sous hémodialyse car les posologies n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Le foscarnet doit être administré uniquement par voie intraveineuse dans une veine centrale (cathéter), ou dans une veine périphérique.

Attention : Ne pas administrer le foscarnet en injection intraveineuse rapide.

Ne pas administrer le foscarnet sans hydratation (voir « Hydratation »).

Une dose individuelle à la concentration adaptée (24 mg/ml ou 12 mg/ml) à la voie d'administration (veine centrale ou périphérique) doit être préparée de façon aseptique avant l'administration.

La solution standard à 24 mg/ml peut être utilisée pure ou diluée en cas d'administration par voie intraveineuse dans une veine centrale (cathéter).

En cas de **perfusion dans une veine périphérique**, la solution à 24 mg/ml **doit être diluée** avant administration jusqu'à une concentration de 12 mg/ml à l'aide d'une solution à NaCl 0,9 % ou glucose à 5 %, afin d'éviter l'irritation locale des veines périphériques. La dilution et/ou l'élimination des quantités excédentaires doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie. Les solutions diluées doivent être utilisées le plus rapidement possible après leur préparation (voir section 6.6).

La toxicité rénale du foscarnet peut être réduite par une hydratation adéquate du patient. Voir la section « Hydratation » ci-dessous.

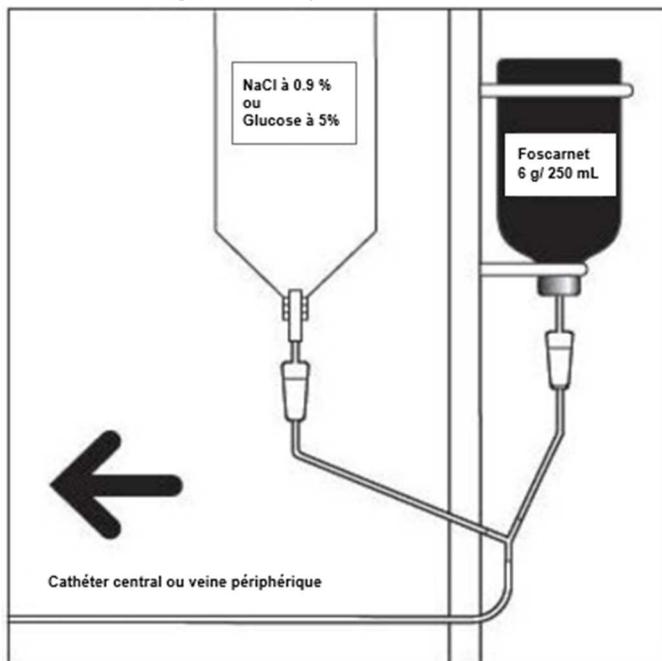
En cas d'utilisation d'un **système de perfusion en Y**, perfuser simultanément 0,5 à 1 litre de NaCl 0,9 % ou de glucose à 5 %.

Ne pas administrer d'autres produits dans la même perfusion.

Lorsque le produit est perfusé dans une voie périphérique, l'hydratation intraveineuse simultanée tient lieu de dilution (voir « Hydratation »).

Ne pas administrer d'autres produits dans la même perfusion. Lorsque le produit est perfusé dans une voie périphérique, l'hydratation intraveineuse simultanée tient lieu de dilution (voir « Hydratation »).

Schéma d'un système de perfusion en Y



Hydratation :

L'attention est attirée sur l'importance de la prévention de la toxicité rénale du foscarnet par une hydratation convenable des patients.

En cas d'utilisation d'un système de perfusion en Y, il est recommandé de perfuser simultanément 0,5 à 1 litre de NaCl 0,9 % ou de glucose à 5 %.

Chez les patients adéquats, l'hydratation orale avec régimes d'hydratation semblables a été employée. Les patients cliniquement déshydratés doivent avoir leur état corrigé avant de commencer la thérapie avec le foscarnet.

Durée du traitement :

Il est recommandé d'effectuer un traitement d'attaque de 2 à 3 semaines ou jusqu'à cicatrisation des lésions.

Le traitement d'entretien de la rétinite doit théoriquement être poursuivi de façon prolongée.

TABLEAU POSOLOGIQUE

Traitement d'attaque

Clairance de la créatinine (ml/kg/min)	Créatinine sérique µmol/l	Virémie à CMV (greffe de CSH) Dose toutes les 12 heures (mg/kg) en perfusion d'une heure	Rétinite à CMV (SIDA)		HSV Dose toutes les 8 à 12 heures (mg/kg) en perfusion d'une heure
			Dose toutes les 8 heures (mg/kg) en perfusion d'une heure	Dose toutes les 12 heures (mg/kg) en perfusion d'une heure	
> 1,6	< 110	60	60	90	40
1,6 - 1,4	110 – 120	60	55	82	37
1,4 – 1,2	120 – 140	45	49	73	33
1,2 – 1,0	140 – 170	45	42	63	28
1,0 – 0,8	170 – 210	35	35	52	24
0,8 – 0,6	210 – 237	25	28	42	19
0,6 – 0,5	237 – 244	20	21	31	14
0,5 – 0,4	244 – 250	15	21	31	14
< 0,4	> 250	traitement non recommandé	traitement non recommandé	traitement non recommandé	traitement non recommandé

Traitement d'entretien

Clairance de la créatinine (ml/kg/min)	Créatinine sérique µmol/l	Virémie à CMV (greffe de CSH) (mg/kg en 2 heures)		Rétinite à CMV (SIDA) (mg/kg en 2 heures)	
> 1,4	< 120	90	Toutes les 24 heures	90 – 120	Toutes les 24 heures
1,4 – 1,2	120 – 140	70	"	78 – 104	"
1,2 – 1,0	140 – 170	70	"	75 – 100	"
1,0 – 0,8	170 – 210	50	"	71 – 94	"
0,8 – 0,6	210 – 237	80	Toutes les 48 heures	63 – 84	"
0,6 – 0,5	237 – 244	60	"	67 – 76	"
0,5 – 0,4	244 – 250	50	"	57 - 67	"
< 0,4	> 250	traitement non recommandé		traitement non recommandé	

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prudence s'impose lors de l'administration de FOSCARNET KABI 24 mg/ml, solution pour perfusion à des malades ayant une atteinte de la fonction rénale. Une atteinte rénale pouvant survenir durant l'administration de foscarnet, il est impératif de contrôler la créatinine sérique tous les deux jours en traitement d'attaque et une fois par semaine en traitement d'entretien. Un ajustement des posologies est à prévoir au regard de la fonction rénale. Il est recommandé de maintenir une hydratation adéquate chez tous les patients (voir rubrique 4.2). La fonction

rénale des patients souffrant d'une maladie des reins ou bien recevant un traitement concomitant avec d'autres médicaments néphrotoxiques doit être étroitement surveillée (voir la rubrique 4.5).

Ce médicament contient 962,5 mg de sodium par dose, ce qui équivaut à 48,1% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

La dose quotidienne maximale de ce produit équivaut à 144,4 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé par l'OMS.

Le foscarnet est considéré comme riche en sodium. Ceci doit être particulièrement pris en compte chez les patients suivant un régime pauvre en sel.

L'utilisation du foscarnet devrait être évitée lorsqu'un apport en sel ne peut pas être supporté (par exemple dans le cas d'une cardiomyopathie).

En raison de la faculté du foscarnet à chélater les ions métalliques bivalents comme le calcium, l'administration de ce médicament est associée à une diminution de la concentration sérique de calcium ionisé, proportionnelle au taux d'infusion du foscarnet, ce qui ne sera pas nécessairement reflété dans le total de la concentration sérique de calcium.

Les électrolytes, particulièrement le calcium et le magnésium seront évalués avant et pendant le traitement au foscarnet et les déficiences décelées seront corrigées.

Le foscarnet a été associé à des cas de prolongation de l'intervalle QT et plus rarement à des cas de torsades de pointes (voir rubrique 4.8). Les patients avec des prolongations d'intervalles de conduction cardiaque connues, notamment des QT corrigés, les patients avec des perturbations électrolytiques importantes (hypokaliémie, hypomagnésémie), bradycardie, ainsi que les patients souffrant d'une maladie cardiaque sous-jacente telle qu'une insuffisance cardiaque congestive, ou ceux qui prennent des médicaments connus pour leur prolongation de l'intervalle QT doivent tous faire l'objet d'une surveillance étroite en raison d'un risque accru d'arythmie ventriculaire. Il est demandé aux patients de signaler immédiatement tout symptôme cardiaque.

Le foscarnet se dépose sur les dents, les os et le cartilage. Les données précliniques ont montré que ces dépôts étaient plus importants chez les animaux jeunes. La sécurité d'emploi de foscarnet et son effet sur le développement du squelette n'ont pas été étudiés chez les enfants. Veuillez-vous référer à la rubrique 5.3.

Des crises, liées aux altérations d'électrolytes et de minéraux plasmiques ont été associées au traitement foscarnet. Des cas d'état de mal épileptique ont été signalés. Les patients doivent donc être soigneusement surveillés afin de déceler de tels changements et leurs possibles séquelles. Des suppléments de minéraux et d'électrolyte pourront s'avérer nécessaires.

Le foscarnet est excrété en concentrations importantes dans l'urine et peut être associé à des irritations et/ou ulcérations génitales importantes. Des précautions particulières doivent être prises au niveau de l'hygiène pour éviter ces problèmes, et le nettoyage de la zone génitale est recommandé après chaque miction.

Si les patients subissaient d'importantes nausées ou une paresthésie extrême, il est recommandé de réduire la vitesse d'infusion.

En cas de prescription de diurétiques, les thiazides sont recommandés.

Développement de résistance : Si l'administration de foscarnet n'entraîne pas une réponse thérapeutique ou bien engendre une aggravation de l'état après la réponse initiale, il est possible que cela soit dû à une sensibilité réduite des virus au foscarnet. Dans ce cas, il est nécessaire d'envisager l'interruption du traitement par foscarnet et d'utiliser un autre médicament.

Lorsque le foscarnet est administré pour une virémie à CMV, les patients doivent être surveillés attentivement pour détecter l'apparition d'une infection spécifique à un organe. Si des symptômes d'infection (maladie à CMV) apparaissent, la prise en charge thérapeutique doit être adaptée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Puisque le foscarnet peut affecter la fonction rénale, une toxicité ajoutée peut survenir lorsqu'il est utilisé conjointement à d'autres médicaments néphrotoxiques tels que les aminoglycosides, l'amphotéricine B, la ciclosporine A, l'aciclovir, le méthotrexate et le tacrolimus. En outre, puisque le foscarnet peut diminuer la concentration de calcium sérique ionisé, il est conseillé de faire preuve d'une prudence extrême lorsqu'il est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments reconnus comme influençant les concentrations de calcium sérique (comme par ex. la pentamidine IV). L'insuffisance rénale et l'hypocalcémie symptomatique (Signes de Trousseau et de Chvostek) ont été observées pendant le traitement concomitant de foscarnet et de pentamidine IV. Une fonction rénale anormale a été signalée en ce qui concerne l'utilisation de foscarnet avec du ritonavir et/ou du saquinavir.

En raison du risque potentiel accru de prolongation de l'intervalle QT et de torsades de pointe, le foscarnet doit être utilisé précautionneusement avec des médicaments connus pour leur prolongation de l'intervalle QT, particulièrement les médicaments de catégories IA (par ex. quinidine) et III (par ex. amiodarone, sotalol), les agents antiarythmiques ou les médicaments neuroleptiques. Une surveillance cardiaque étroite doit avoir lieu lors d'une co-administration.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la Zidovudine (AZT), le ganciclovir, la didanosine (ddI), la zalcitabine (ddC) ou probénécide.

Les interactions médicamenteuses (incompatibilités pour la perfusion) sont décrites dans la rubrique 6.2.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe aucune donnée à disposition en ce qui concerne l'influence du foscarnet sur la fertilité.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé lors des études animales (voir la rubrique 5.3).

Femmes en âge de procréer / contraception pour les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique du foscarnet (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par le foscarnet et pendant les 7 mois suivant la fin du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par le foscarnet et pendant les 4 mois suivant la fin du traitement.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée ou bien il existe une quantité limitée de données tirées de l'utilisation du foscarnet chez les femmes enceintes.

Les études animales ne suffisent pas en ce qui concerne la toxicité en matière de reproduction (voir la rubrique 5.3).

Le foscarnet est déconseillé pendant une grossesse.

Allaitement

Il n'existe pas d'informations suffisantes concernant le passage du foscarnet dans le lait maternel.

Les données toxicologiques/pharmacodynamiques à disposition chez les animaux ont indiqué le passage du foscarnet dans le lait (pour plus de détails, voir la rubrique 5.3).

Un risque chez les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être écarté.

Le foscarnet ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Il doit être alors décidé soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter le traitement par foscarnet en prenant en considération les avantages de l'allaitement pour l'enfant et les avantages du traitement pour la mère. En général, les femmes infectées par le VIH ne doivent pas allaiter pour éviter de transmettre le VIH au bébé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le foscarnet a une influence modérée sur la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines. Du fait de la maladie elle-même et des effets indésirables éventuels du foscarnet (comme par exemple des vertiges et des convulsions, voir la rubrique 4.8), l'aptitude à conduire et utiliser des machines peut être diminuée. Il est conseillé au médecin de discuter de ce problème avec le patient et, selon l'état de la maladie et le degré de tolérance au médicament, des conseils seront prodigués au cas par cas.

4.8. Effets indésirables

La majorité des patients qui reçoivent du foscarnet souffrent d'un système immunitaire gravement compromis et de graves contaminations par virus. L'état physique des patients, la sévérité de la maladie sous-jacente, d'autres virus et thérapies concomitantes contribuent à la présence d'événements adverses lors de l'utilisation de foscarnet.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et après commercialisation avec du foscarnet sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ils sont classés par classes de système d'organes (SOC) et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Notez que durant ces essais cliniques, l'hydratation et l'attention à l'équilibre des électrolytes n'ont pas été fournies de manière cohérente ; la fréquence de certains événements adverses sera inférieure lorsque les recommandations actuelles sont respectées (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables

SOC	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, granulocytopénie
	Fréquent	Leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie
	Peu fréquent	Pancytopénie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Sepsis
	Indéterminée	Hypersensibilité (y compris réactions anaphylactiques), réactions anaphylactoïdes
Affections endocriniennes	Indéterminée	Diabète insipide
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Perte d'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie

SOC	Fréquence	Effet indésirable
	Fréquent	Hyperphosphatémie, hyponatrémie, hypophosphatémie, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation des lactodéshydrogénases dans le sang, hypercalcémie, déshydratation
	Peu fréquent	Acidose
	Indéterminée	Hypernatrémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Agressivité, agitation, anxiété, état confusionnel, dépression, nervosité
	Indéterminée	Changements de l'état mental
Affections du système nerveux	Très fréquent	Vertiges, céphalées, paresthésie
	Fréquent	Coordination anormale, convulsions, hypoesthésie, contractions musculaires involontaires, neuropathie périphérique, tremblement
	Indéterminée	Encéphalopathie
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations, tachycardie
	Indéterminée	Allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire, torsade de pointes
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension, hypotension, thrombophlébite ^a
Affections gastro- intestinales	Très fréquent	Diarrhée, nausées, vomissements
	Fréquent	Douleurs abdominales, constipation, dyspepsie, pancréatite, hémorragie gastro-intestinale
	Indéterminée	Ulcération oesophagienne
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption
	Fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Urticaire, œdème de Quincke
	Indéterminée	Erythème multiforme, épidermolyse aiguë toxique, syndrome de Stevens-Johnson ^b

SOC	Fréquence	Effet indésirable
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgies
	Indéterminée	Faiblesse musculaire, myopathie, myosite, rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, polyurie, protéinurie
	Peu fréquent	Trouble tubulaire rénal, glomérulonéphrite, syndrome néphrotique
	Indéterminée	Douleurs rénales, acidose tubulaire rénale, nécrose tubulaire rénale, nécrose tubulaire aiguë, néphropathie à cristaux, hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Ulcérations génitales et inconfort ^c
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Asthénie, frissons, fatigue, pyrexie
	Fréquent	Malaise, œdèmes, douleur thoracique ^d , douleur au point d'injection, inflammation du point d'injection
	Indéterminée	Extravasation
Investigations	Très fréquent	Elévation de la créatinine sanguine, baisse de l'hémoglobine
	Fréquent	Baisse de la clairance de la créatinine rénale, EGC anormal, augmentation des gamma-GT, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, lipase accrue
	Peu fréquent	Hausse de l'amylase, élévation de la créatine phosphokinase dans le sang

^a Une thrombophlébite dans les veines périphériques après perfusion de solution foscarnet non diluée a été observée.

^b Des cas d'éruptions vésiculo-bulleuses, dont des érythèmes multiformes, des épidermolyses aiguës toxiques et des syndromes de Stevens-Johnson, ont été signalés. Dans la plupart des cas, les patients prenaient d'autres médicaments, qui ont été associés à l'épidermolyse aiguë toxique ou au syndrome de Stevens-Johnson.

° Le foscarnet passe en fortes concentrations dans l'urine et peut être associé à une irritation significative et une ulcération dans les zones génitales, notamment après un traitement prolongé

d. Une douleur thoracique transitoire a été signalée parmi les réactions de perfusion au foscarnet.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Des surdosages ont été rapportés lors de l'utilisation de foscarnet, la plus forte dose étant 20 fois la dose recommandée. Certains cas étaient des overdoses relatives, selon lesquelles la dose de médicament utilisée n'avait pas été rapidement ajustée lorsque le patient a commencé à souffrir d'une fonction rénale réduite.

Il existe des cas où aucune séquelle clinique n'a été signalée à la suite d'une overdose.

La tendance d'évènements indésirables rapportés en rapport à une overdose de foscarnet est conforme au profil connu des évènements adverses du médicament.

L'hémodialyse en augmentant l'élimination du foscarnet peut être bénéfique dans les cas pertinents.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE ; ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE ; DERIVES DE L'ACIDE PHOSPHONIQUE, code ATC : J05AD01.

Le foscarnet est un agent antiviral à large spectre qui inhibe in vitro, à des concentrations n'affectant pas la croissance cellulaire normale, tous les virus humains connus du groupe herpès (herpès simplex (HSV) types 1 et 2, herpès 6, varicelle zona, Epstein-Barr et cytomégalovirus (CMV)) et certains rétrovirus y compris le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le foscarnet inhibe également in vitro l'ADN polymérase virale du virus de l'hépatite B.

Le foscarnet exerce son activité antivirale par inhibition directe de l'ADN polymérase virale spécifique et de la transcriptase inverse à des concentrations qui n'affectent pas les ADN polymérases cellulaires. Le foscarnet ne nécessite pas d'activation (phosphorylation) par la thymidine kinase (TK) ou d'autres kinases. Il est ainsi actif in vitro contre les virus HSV mutants déficients en TK. Les souches de CMV résistantes au ganciclovir peuvent être sensibles au foscarnet. La sensibilité des résultats exprimés en concentration de substance active requise pour inhiber la croissance du virus de 50% en culture cellulaire (DI50) varie de façon importante selon la méthode utilisée et le type de cellules employées. Le tableau ci-dessous donne une liste de virus et la DI50 correspondante :

Tableau 2 : Inhibition par le foscarnet de la multiplication du virus dans les cultures de cellules

Virus	DI50 (µM)
CMV	50 - 800 *
HSV-1, HSV-2	10 - 130

VZV	48 - 90
EBV	<500**
HHV-6	49
Ganciclovir résistant CMV	190
HSV - TK Minus Mutant	67
HSV - DNA Polymerase Mutant	5 - 443
HIV-1	11 - 32
Zidovudine résistant HIV-1	10 - 32

* Moyenne = 269 μ M

** 97 % de la synthèse d'antigène viral inhibé à 500 μ M

Si aucune réponse clinique n'est observée après administration de foscarnet, la sensibilité au foscarnet des isolats viraux devrait être testée car des mutants naturellement résistants peuvent exister ou émerger in vitro et in vivo.

Il a été montré in vitro que le foscarnet avait une activité synergique de la zidovudine sur le VIH.

Virémie à CMV chez les receveurs d'une greffe de CSH

Une étude clinique pivot a permis d'étudier l'efficacité du foscarnet (n=110) sur la virémie à CMV après une greffe allogénique de CSH et de la comparer au ganciclovir (n=103). Les patients du bras 'foscarnet' recevaient un traitement d'attaque de 2 semaines à la posologie de 60 mg 2 fois par jour puis un traitement d'entretien à la posologie de 90 mg/kg/jour pendant 2 semaines. La proportion de patients ayant survécu sans événements après la greffe (ces événements étant l'apparition de la maladie à CMV ou un décès pour un quelconque motif) dans les 180 jours après la greffe (point final primaire) a été de 66 % dans le groupe à foscarnet et de 73 % dans le groupe à ganciclovir. La non-infériorité du foscarnet par rapport au ganciclovir n'a pas été formellement démontrée dans cette étude (limite inférieure de l'intervalle de confiance à -17,9 % au lieu des -15 % attendus). Le pourcentage de patients ayant eu recours à un retraitement entre 7 jours et 100 jours après l'arrêt du traitement pour lequel ils étaient randomisés, est bien supérieur dans le bras foscarnet par rapport au bras ganciclovir (35,4 % versus 19,1 %, p=0,027 significatif) avec un délai moyen de 21 jours pour foscarnet et 27 jours pour ganciclovir.

Maladie à CMV chez les receveurs d'une greffe de CSH

Seules des données issues d'études prospectives limitées sont disponibles dans la littérature sur l'utilisation du foscarnet dans la maladie à CMV en dehors de l'infection à VIH dans un contexte d'immunodépression liée à la greffe de moelle avec un traitement d'attaque de 180 mg/kg/jour et un traitement d'entretien de 90-120 mg/kg/jour.

Rétinites à CMV chez les patients atteints du SIDA

La concentration inhibitrice moyenne 50 % (DI50) sur plus de cent isolats cliniques de CMV est environ de 270 μ mol/l (81 mg/l), tandis qu'une inhibition réversible de la croissance des cellules normales est observée à environ 1000 μ mol/l (300 mg/l).

Chez l'homme après traitement d'attaque, le foscarnet stabilise les lésions rétiniennes dans environ 90 % des cas. Cependant, compte tenu du caractère latent des infections à CMV et de l'activité virustatique de foscarnet, des rechutes surviennent chez la majorité des patients immunodéprimés après arrêt du traitement.

Chez les patients présentant une rechute de la rétinite, un nouveau traitement d'attaque présente la même efficacité que le traitement initial.

Infections à HSV

Dans une étude prospective randomisée chez des patients atteints de SIDA, les patients traités par foscarnet (120 mg/kg/j) ont cicatrisé en 11 à 25 jours, avec un arrêt des douleurs en 9 jours et un arrêt de la prolifération d'HSV en 7 jours.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Le foscarnet diffuse dans les tissus. Sa demi-vie de distribution est de l'ordre de 2 à 4 heures chez les patients à fonction rénale normale.

Il est fortement fixé au niveau de l'os et faiblement au niveau des protéines plasmatiques (< 20 %). Il passe dans le LCR et des concentrations de l'ordre de 10 à 70 % de la concentration plasmatique ont été retrouvées chez les patients infectés par le VIH.

Le volume de distribution total est de 5 l/kg.

Métabolisme

Le foscarnet n'est pas métabolisé dans l'organisme.

Élimination

Le foscarnet est principalement éliminé au niveau rénal par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

La clairance rénale est d'environ 130 ml/min et est étroitement liée avec la clairance de la créatinine. La demi-vie plasmatique terminale est en moyenne de 80 heures.

Le foscarnet est dialysable.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les organes ou systèmes cibles mis en évidence au cours des études de toxicité en administration répétée sont les reins (tubulopathies) et les os (résorption osseuse). Les changements osseux étaient caractérisés par une activité ostéoclastique augmentée et une résorption osseuse. Environ 20 % de la dose administrée est absorbée par les os et le cartilage, et les dépôts sont plus importants chez les animaux jeunes et en cours de croissance. Ces effets ont été observés chez le chien uniquement. L'explication de ces modifications peut être liée au fait que le foscarnet, en raison de sa similarité structurale avec le phosphate, est incorporé dans l'hydroxyapatite. Des études auto radiographiques ont révélé que le foscarnet avait une grande affinité pour le tissu osseux. Les études ont également montré que les modifications osseuses étaient réversibles. Il a été démontré que le sodium de foscarnet avait un effet délétère sur le développement de l'émail des dents des souris et des rats. Les conséquences de ces dépôts sur le développement du squelette n'ont pas été étudiées.

Des potentiels génotoxiques (anomalies chromosomiques in vitro) ont été mis en évidence dans quelques études. L'étude des fonctions de reproduction n'a montré aucun effet délétère (notamment tératogène). Aucun effet cancérogène n'a été rapporté lors des études chez la Souris et le Rat.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

Acide chlorhydrique.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 4.2.

FOSCARNET KABI 24 mg/mL, solution pour perfusion n'est pas compatible avec les solutions de glucose à 30 %, d'amphotéricine B, d'aciclovir sodique, de ganciclovir, d'iséthionate de

pentamidine, de triméthoprimé-sulfaméthoxazole, de chlorhydrate de vancomycine et solutions pouvant contenir du calcium. Il est recommandé de ne pas administrer d'autres produits dans la même perfusion

6.3. Durée de conservation

2 ans

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 9 jours à une température de 25°C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode et les conditions d'ouverture et de dilution excluent le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservations avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas réfrigérer ou congeler.

S'il est réfrigéré ou exposé à des températures inférieures au point de congélation, une précipitation peut se produire. En maintenant le flacon à température ambiante avec une agitation répétée, le précipité peut être remis en solution.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture et/ou dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent de type I muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle de 32 mm et scellé par une bague en aluminium.

250 mL de solution pour perfusion en flacon (verre).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

En cas de perfusion dans une veine périphérique, la solution de FOSCARNET KABI doit être diluée. Les doses individuelles de foscarnet doivent être aseptiquement transférées dans des poches pour perfusion par la pharmacie hospitalière et diluées avec des quantités égales de solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL) ou de glucose à 5 % (50 mg/mL). La stabilité physico-chimique du foscarnet et des dilutions de foscarnet dans les poches en PVC est de 9 jours. Les solutions diluées doivent être utilisées dès que possible après leur préparation mais elles peuvent être conservées jusqu'à 24 heures au réfrigérateur.

Chaque flacon de foscarnet doit uniquement être utilisé pour traiter un seul patient avec une seule perfusion.

Le contact accidentel de la solution de foscarnet sodique avec la peau ou les yeux peut entraîner une irritation locale et une sensation de brûlure. En cas de contact accidentel, la zone exposée doit être rincée à l'eau.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FRESENIUS KABI FRANCE
5, PLACE DU MARIVEL
92310 SEVRES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 724 7 8 : 250 ml en flacon (verre).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30/04/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/09/2022

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.